

THESIS

MARBURG

1969

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

Versuche zur Verlängerung der Überlebenszeit
von Thierschlappen als Auto- und Homoiotransplantate
an Meerschweinchen bei Unterkühlung
in homologem Serum und Kortisonapplikationen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Werner Hosch

aus Fulda

Marburg 1969

Versuche zur Verlängerung der Überlebenszeit
von Thierschlappen als Auto- und Homoiotransplantate
an Meerschweinchen bei Unterkühlung
in homologem Serum und Kortisonapplikationen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Werner Hosch

aus Fulda

Marburg 1969

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität in Marburg am 17.2.69

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Professor Dr.med.W.Straub

Referent: Professor Dr.med.H.-J. Streicher

Correferent: Professor Dr.med.R.Siebert

<u>Gliederung</u>	<u>Seite</u>
Einleitung	2
Geschichtlicher Überblick der Hauttransplantation	3
Homoiotransplantationen und ihre immunologischen Probleme	4
Versuche zur Verlängerung der Überlebenszeit	
von Homoiotransplantaten	6
1. Beeinflussung des Empfängers	7
a) chirurgische und physikalische Methoden	8
b) medikamentöse Beeinflussung des Empfängers unter besonderer Berücksichtigung von Kortison	9
2. Beeinflussung des Transplantates	11
Unterkühlungsversuche von Auto-und Homoiotransplantaten unter besonderer Berücksichtigung der Konservierung in homologen und heterologen Seren	13
Fragestellung der Arbeit	16
Material und Methode	17
Abbildung	21
Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	22
Ergebnisse	30
Beurteilung der Ergebnisse	33
Zusammenfassung	40
Literatur	42

Einleitung

Die Hauttransplantation hat in zweierlei Hinsicht große Bedeutung.

Im klinischen Bereich interessiert die Hauttransplantation im Rahmen der plastischen Deckung nach Verbrennungen, mechanischen Hautverlusten etc. Oft sind, insbesondere bei Verbrennungen, die zu deckenden Hautareale so groß, daß sie nicht allein durch Autotransplantate gedeckt werden können. Damit sind u.a. die Probleme, die bei Hauthomoiotransplantationen auftreten angesprochen, sowie auch das Problem einer geeigneten Konservierung von Fremdhaut.

Über diese klinische Bedeutung hinaus steht die Hauttransplantation seit vielen Jahren im Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen auf dem Gebiet der Transplantationschirurgie. Die Probleme, die bei Hauthomoiotransplantationen auftreten, unterscheiden sich prinzipiell nicht von den Problemen bei anderen Organhomoiotransplantationen. Der Vorteil gegenüber diesen liegt bei der Hauthomoiotransplantation in der Einfachheit des Eingriffs und in der sehr guten Beobachtungsmöglichkeit des Transplantates nach der Implantation.

Geschichtlicher Überblick der Hauttransplantation

Der erste schriftliche Bericht über eine Hauthomoio-transplantation stammt von Caspar Tagliacozzi aus dem Jahre 1597, der Professor der Anatomie in Bologna war. 1808 berichtet Baronio über Vollhauttransplantationen am Schwanz von Schafen. In den folgenden Jahren wird von mehreren Autoren über erfolgreiche Autotransplantationen meist als Nasenplastiken berichtet. 1869 - 71 berichtet Reverdin über Homoio - und Heterotransplantationen am Menschen bei Schwerverbrannten, die er als freie Transplantationen durchführte. Reverdins Arbeiten waren der Anstoß für weitere Untersuchungen besonders auf dem Gebiet der Homoio - und Heterotransplantation. 1881 versucht Girdner Homoiotransplantationen mit Leichenhaut. Seine Versuche brachten keine Einheilung. 1886 berichtet Thiersch über Transplantate in Form der nach ihm benannten Spalthautlappen. Über Hautkonservierungsversuche berichtet 1873 Martin. Nach Konservierung menschlicher Haut bei 0° C für 24 Stunden konnte er die Explantate als Autotransplantate wieder zur Einheilung bringen. 1899 veröffentlicht Llungren Untersuchungen über erfolgreiche Transplantationsversuche nach 6 monatiger Aufbewahrung der Explantate in sterilem Ascites. 1894 empfiehlt Wentscher die Aufbewahrung von Transplantaten in mit physiologischer Kochsalzlösung getränkter Gaze. In 16 Fällen konnten Thierschlappen, die bis zu 10 Tagen in der angegebenen Weise konserviert wurden, angeblich zur Einheilung gebracht werden. 1903 berichtet ebenfalls Wentscher als erster über die " Gefrierung " von Transplantaten in Vaseline-Gaze. Wentscher konservierte 7 und 14 Tage 4 Hautlappen, von denen 3 einheilten. Bahnbrechend auf dem Gebiet der Homoiotransplantation waren die Untersuchungen von Lexer 1911. Lexer konnte nachweisen, daß zwar Homoiotransplantate in den ersten Tagen nach der Transplantation einheilten, dann aber aus unerklärlichen Gründen abgestoßen werden. Das gilt nach Lexer auch für Homoiotransplantate von der Mutter auf deren Kind.

Fascien, Knorpel und Sehnen hielt Lexer für transplantierbar. Den Erfolg bei diesen Transplantaten erklärte Lexer mit einer angenommenen Resorption des Fremdgewebes und Ersatz durch körpereigenes Material. 1911 berichtet Carrel, daß unterkühlte konservierte Hauttransplantate besser einheilen als nicht unterkühlte Haut. 1930 fand Kubanyi, daß Haut von Meerschnecken, die bis zu 12 Tagen in Eigenserum des Tieres bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ unterkühlt worden war, bis 8 Tage nach der Reimplantation überlebte. Im selben Jahr transplantierte Webster bei einem 17 Monate alten Kind erfolgreich einen Hautlappen als Autotransplantat, den er 96 Stunden bei $+ 4^{\circ}\text{C}$ unterkühlt hatte.

Auf der Suche nach einer Erklärung der Abstoßung eines Homoiotransplantates nach anfänglicher Anheilung, wie von Lexer gezeigt, vermutete als erster Schoene 1912, daß die Ursache der Mißerfolge immunologische Probleme seien. 1927 konnte K.H. Bauer erstmals eindeutig erfolgreiche Hauttransplantationen an eineiigen Zwillingen nachweisen. Medawar konnte 1943 die von Schoene 1912 vermutete Ursache des Mißerfolges bei Homoiotransplantationen experimentell untermauern. Medawar berichtete von einer heftigeren Abstoßreaktion des Wirtsorganismus nach einer Zweittransplantation von demselben Spender. Damit gelang Medawar ein Durchbruch in der Erklärung der Homoiotransplantatreaktion.

Homoiotransplantationen und ihre immunologischen Probleme

Seit Schoene 1912 die Ursache der Mißerfolge bei Homoiotransplantationen in immunologischen Problemen sah, konnte diese These immer besser untermauert werden. Der entscheidende Fortschritt in der Erklärung der nach der Homoiotransplantation auftretenden Abstoßung der Transplantate gelang Medawar 1943. Medawar transplantierte Hautlappen von einem Spendertier in verschiedenen zeitlichen Abständen auf das gleiche Empfängertier. Es wurden regelmäßig, wie erwartet, die Transplantate abgestoßen, und Medawar bezeichnete dies als "first-set" - Phänomen. Betrug der zeitliche

Abstand von der ersten zur zweiten Transplantation mehr als 16 Tage, zeigte sich, daß das zweite Transplantat wesentlich schneller zugrunde ging als das erste. Er nannte diese Reaktion das " second-set " - Phänomen. Dieses Phänomen war am ganzen Körper des Empfängertieres auslösbar und in Bezug auf den Spender hochspezifisch. Medawar schloß daraus, daß das erste Transplantat beim Empfängertier eine immunologische Reaktion ausgelöst haben mußte und das Zweittransplantat ein sensibilisiertes Tier vorfand. Die immunologische Reaktion muß durch übertragene Antigene durch das Transplantat ausgelöst sein. In den folgenden Jahren konnte bis heute jedoch kein direkter Nachweis der Antikörper geführt werden. Medawar vermutete, daß es sich bei den Transplantatantikörper um zelluläre Antikörper handeln muß. In diese Anschauung paßt auch das Verhalten der Transplantate beim 2nd -set - Phänomen.

Bei Serumantikörpern müßte man annehmen, daß unmittelbar nach der Zweittransplantation die schon vorhandenen Antikörper das Implantat sofort zerstören. Dies ist nicht der Fall, sondern das Zweittransplantat geht erst nach einer Latenzphase von mehreren Tagen zugrunde.

Medawar vermutete, daß die zellulären Antikörper an die Zelle fixiert sind und erst in Zusammenhang mit der Zellteilung frei werden. Als Überträger der Antikörper vermutete er die Lymphocyten. Die Anschauungen von Medawar sind von vielen weiteren Arbeiten unterstützt worden.

Die Probleme, die bei Homoiotransplantationen auftreten, lassen sich kurz zusammenfassen :

Spender und Empfänger besitzen eine zellulargenetische Spezifität. Die nach der Homoiotransplantation eintretende immunologische Reaktion ist Ausdruck dieser Spezifität oder Individualität. Die immunologische Reaktion wird als Antigen - Antikörperreaktion aufgefaßt, ausgelöst durch die eingebrachten Transplantatantigene. Die Transplantatantigene sind nicht organspezifisch, das bedeutet, daß die Hautohomoiotransplantation als eine einfache und sehr gut beobachtbare Organhomoiotransplantation aufgefaßt werden kann.

Der Erfolg jeder Organhomoiotransplantation hängt davon ab, wie weit man die gefürchtete Antigen-Antikörperreaktion zu unterdrücken oder gar zu blockieren vermag. Im Schrifttum wird deshalb von der Notwendigkeit der Durchbrechung der sogenannten "biologischen Barriere" gesprochen.

Versuche zur Verlängerung der Ueberlebenszeit von Homoiotransplantaten

Alle Versuche zur Verlängerung der Ueberlebenszeit von Homoiotransplantaten zielen darauf ab, die immunologische Reaktion an irgendeiner Stelle ihres Ablaufes zu unterdrücken oder mindestens abzuschwächen.

Nach heutiger Auffassung läuft die Antigen-Antikörperreaktion nach Homoiotransplantationen wie folgt ab :

Die Antigene dringen vom Transplantat aus in den Empfängerorganismus ein. Die Wirksamkeit dieses parenteralen Eintritts hängt in Bezug auf das Ingangkommen der Antikörperproduktion von mehreren Faktoren ab :

1. von der (Tier)-Spezies

2. vom Alter des Empfängerorganismus; Meerschweinchen beispielsweise sind in Bezug auf ihre Fähigkeit einer immunologischen Reaktion, schon 3 Tage vor der Geburt ausgewachsenen Tieren gleichzustellen (Egdahl).

Versuche an Föten und neugeborenen Tieren zeigten, daß das RES erst im Laufe der Fötalzeit zur Antikörperbildung fähig wird (Egdahl). Auch das Alter des Spenderorganismus ist entscheidend. Wird die Haut schon im Embryonalstadium transplantiert, konnte Toolan zeigen, daß in 75% embryonale Homoiotransplantate bei Kaninchen zu Dauereinheilungen führen.

3. von der Antigendosis; d.h. von der Größe des Transplantates (Medawar konnte zeigen, daß größere Transplantate kürzer überlebten als kleinere) und von der Antigenität des Transplantates selbst.

4. von der Intensität des Kontaktes von Transplantat und Empfängerewebe. Entscheidend in diesem Zusammenhang ist sowohl die Vaskularisierung als auch mit dieser

in Beziehung stehende Stoffwechselaktivität des Transplantates. Wurden zwischen Transplantat und Defekt zellundurchlässige Filter gelegt, konnte keine immunologische Reaktion beobachtet werden. Auch blieb als Beweis das 2nd -set - Phänomen aus (Woodruff).

Sind die Antigene in den Empfängerorganismus eingedrungen, vergeht eine Minimalzeit, d.h. eine Zeitspanne, nach der der Empfängerorganismus mit der Produktion der Antikörper beginnt. Die Bildungsstätten der Antikörper sind nach heutiger Anschauung die Lymphocyten, Plasmazellen und die Histiocyten des RES. Mit den Lymphocyten als Überträger gelangen die Antikörper an den Ort der Antigen - Antikörperreaktion.

Das Ausmaß der Antigen - Antikörperreaktion wird weiterhin im wesentlichen von folgenden Faktoren bestimmt :

1. von der Aktivität und Kapazität der Antikörperproduzierenden Zellen
2. von der Transportkapazität der Überträgerzellen der Antikörper d.h. von der Lymphocytenzahl und deren Aktivität.

Aus dem Geschilderten lassen sich die experimentellen Eingriffsmöglichkeiten ableiten. Grundsätzlich sind drei Möglichkeiten der Einflußnahme gegeben :

1. Beeinflussung des Empfängerorganismus
2. Beeinflussung des Transplantates
3. Beeinflussung des Spenderorganismus

Der dritte Punkt - " Beeinflussung des Spenders vor der Transplantatentnahme " - ist unbedeutend und nur vollständigkeitshalber erwähnt. Allerdings konnten Hardin und Werder durch Ganzkörperbestrahlungen bei Mäusen (Spendertiere) eine Verlängerung der Überlebenszeit von Hautomoiotransplantaten erreichen.

Auf die Punkte 1 und 2 soll im folgenden näher eingegangen werden :

1. Beeinflussung des Empfängerorganismus

Fast alle Versuche, die Antigen - Antikörperreaktion durch Eingriffe am Empfängerorganismus zu unterdrücken,

zielen auf eine unspezifische aber generelle Schwächung der Antikörpersynthese ab. Eine Ausnahme bilden nur die in neuester Zeit unternommenen Versuche mit Antilymphocytenseren, auf die später eingegangen wird.

a) Chirurgische und physikalische Methoden :

Eine der Methoden zur Abschwächung der immunologischen Reaktion besteht in der Thymektomie, seit bekannt ist, daß das Thymus auf die Antikörperproduktion einen Einfluß hat - wenn auch im Thymus selbst keine Antikörper gebildet werden sollen. Miller konnte nach Thymektomien eine Verminderung der Lymphocyten im Blut feststellen, die bekanntlich als Überträger der Antikörper angesehen werden. Bei thymektomierten Mäusen konnte die Überlebenszeit von Homoiotransplantaten auf über 2 Monate verlängert werden. Dieser Effekt trat aber nur dann ein, wenn die Thymektomie früh genug nach der Geburt der Tiere ausgeführt wurde. Hatten die Mäuse das Alter von 3 Wochen überschritten, konnte nach der Thymektomie kein Effekt mehr beobachtet werden. Eisele stellte dem gegenüber bei Ratten fest, daß die Thymektomie schon bei 2 Tage alten Tieren keinen Einfluß mehr auf die Überlebenszeit von Hauthomoiotransplantaten hat. Bei neugeborenen Ratten brachte die Thymektomie in 70% der Fälle eine Toleranz der Tiere gegenüber Hauthomoiotransplantaten mit Dauereinheilung. Die Thymektomie bedingt dann aber schwere körperliche Schäden der Versuchstiere. Die Tiere bleiben im Wachstum zurück, bekommen struppiges Fell, Diarrhoen mit Gewichtsverlust und sterben meistens im Alter von 8 - 12 Wochen.

Eine weitere Methode besteht in der Splenektomie. Diese Behandlung des Empfängerorganismus geht von der Voraussetzung aus, daß mit der Splenektomie der Hauptort humoraler Abwehr entfernt wird. Nach Eisele war, ähnlich wie bei der Thymektomie, die Splenektomie nur bei sehr jungen Tieren sinnvoll.

Eine große Bedeutung bei der Abschwächung der immunologischen Reaktion hat besonders die Röntgenbestrahlung

erlangt. Es werden sowohl Röntgen-als auch Tele-Kobaltbestrahlungen als Ganzkörperbestrahlungen verabreicht. Der Effekt der Bestrahlung ist eine teilweise Zerstörung des RES und somit eine Schwächung der Antikörperproduktion. Neben der Ganzkörperbestrahlung werden auch mit Erfolg lokale Bestrahlungen des Transplantationsgebietes durchgeführt. Eine weitgehende Unterdrückung der Antikörperbildung konnte nur durch subletale bis letale Bestrahlungsdosen erreicht werden (Conway).

b) Medikamentöse Beeinflussung des Empfängerorganismus

Von der Vielzahl pharmakologischer Substanzen, die auf eine immunsuppressive Wirkung untersucht wurden, haben sich Cortison und ACTH als wirksam erwiesen. Daneben wurden u.a. folgende Substanzen untersucht:

6-Mercaptopurin, Trenimon, Endoxan, Methotrexat, Sanamycin, Trasylol, Stickstoff-Lost, Cyclophosphamid, Na-Deoxycholat, Promethazin, Chlorpromazin, Isoniazid, Dibenamin-HCL, Ephedrin-HCL, Methylsergid, Thalidomid und viele mehr.

Kortison: Als medikamentöse Beeinflussung des Empfängerorganismus zur Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten wurde in Kortison große Hoffnungen gesetzt. Zuerst wurden Versuche mit ACTH gemacht, wobei es zu einem Lymphocytenabfall kam. Derselbe Effekt trat auch mit Kortison ein.

Folgende Wirkungskomponenten von Kortison sind in diesem Zusammenhang wichtig:

1. auf das mesenchymale Gewebe
 - a) Hemmung aller entzündlichen und immunologischen Reaktionen
 - b) Hemmung der Wundheilung
2. auf das Blut und die blutbildenden Organe
 - a) Abfall von Lymphocyten und eosinophilen Zellen
 - b) Involution des lymphatischen Gewebes
3. auf das Fermentsystem

durch Hemmung der Aktivität der Hyaluronidase und damit Erschwerung der Permeabilität der Membranen.

Die Wirksamkeit von Kortison wird von den einzelnen

Autoren unterschiedlich beurteilt. Krohn, Billingham und Medawar konnten beim Kaninchen keine Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten feststellen. Ebenso berichtete Ellison, daß Kortison in Bezug auf die Überlebenszeit von Hauthomoiotransplantaten beim Menschen keine Wirkung hat. Sparrow konnte dagegen bei Meerschweinchen eine Verlängerung um das zwei- bis dreifache gegenüber unbehandelten Tieren feststellen. Sparrow applizierte s.c. 25 mg Kortison. Weisman stellte wiederum keine Wirkung bei Meerschweinchen mit Kortison fest. 1955 hat Krohn noch einmal die Wirkung von Kortison geprüft (an Kaninchen) und nur eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit von Hauthomoiotransplantaten feststellen können.

1964 hat Floersheim eine Anzahl von pharmakologischen Substanzen auf ihre immunsuppressive Wirkung untersucht. Dabei zeigte sich, daß von den untersuchten Kortikosteroiden einzig das Prednisolon einen Effekt hat, aber auch nur dann, wenn eine hohe Dosierung gewählt wurde. Bei einer Dosierung von Prednisolon mit 50 mg/kg und Tag p.o. konnte Floersheim bei Mäusen eine Verlängerung der Überlebenszeit von Hauthomoiotransplantaten bis max. 11 Tage erzielen. Floersheim vermutet jedoch, daß Mäuse besonders unempfindlich gegenüber Kortikosteroiden sind. Adams will dagegen Mäusehaut unter hohen Kortisondosen sogar als Heterotransplantation auf Hamster übertragen haben und eine Überlebenszeit von 70 Tagen erreicht haben.

Eine wesentlich gezieltere Beeinflussung der immunologischen Reaktion gelang Pichlmayr 1966 bei seinen Untersuchungen mit Antilymphocytenserum. Pichlmayr bezog sich auf ähnliche Versuche mit Antilymphocytenserum von Woodruff 1961 und Gray 1964. Pichlmayr immunisierte Kaninchen mit wöchentlichen Lymphocyteninjektionen von einem Mäuseinzuchtstamm. War der Lymphagglutinationstiter genügend hoch, prüfte er die Wirksamkeit des Antilymphocytenserums in bezug auf die Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten.

Pichlmayr wählte als Empfängertiere einen Mäuseinzuchtstamm, der eine große Histoinkompatibilität zum Spender-Mäuseinzuchtstamm aufwies. Bei täglichen Injektionen i.p. von 0,5 ml Antilymphocytenserum konnte er eine Verlängerung der Überlebenszeit von Hauthomoiotransplantaten von 9 auf durchschnittlich 13 - 14 Tage erzielen. In einer weiteren Untersuchungsreihe prüfte Pichlmayr den immunsuppressiven Effekt von Pferdeantilymphocytenserum auf die Überlebenszeit von Nierenhomoiotransplantaten an Hunden. Dabei konnte er eine durchschnittliche Überlebenszeit von 56 Tagen erreichen. Auch Peter vertritt die Ansicht, daß zurzeit Anti-Lymphocytenserum "das wirksamste immunsuppressive Agens sei" .

2. Beeinflussung des Transplantates

Ein weiterer Angriffspunkt zur Minderung der immunologischen Reaktion bei Homoiotransplantationen bietet sich am Transplantat selbst vor der Implantation. Alle Methoden zielen darauf ab, die antigenen Eigenschaften des Transplantates zu mindern, eine Schädigung bzw. Beeinträchtigung der Vitalität des Transplantates aber zu vermeiden. Ein großer Vorteil gegenüber den Eingriffen am Empfängerorganismus besteht hier darin, daß am Transplantat massive Eingriffe möglich sind, während sich dies z.B. bei schwer verbrannten Empfängern verbietet. Folgende Methoden wurden angewandt:

1. Röntgenstrahlen
2. Durchströmung des Transplantates mit elektrischem Strom
3. Einwirkung von Enzymen
4. Inhibierung proteolytischer Enzyme
5. Hitzeeinwirkung
6. Unterkühlung in den verschiedensten Medien; Gefrierung; Gefriertrocknung

Röntgenstrahlen bewirken am Explantat eine Schädigung der Lymphocyten und damit eine Beeinträchtigung des Antigentransportes in die regionalen Lymphknoten.

Dempster konnte zwar keine Verlängerung der Überlebenszeit bei Homoiotransplantationen von Nieren nach deren Bestrahlung feststellen, er berichtete aber von einer fehlenden Lymphocytenreaktion. Köhnlein untersuchte die Wirkung von Röntgenstrahlen auf Hauthomoiotransplantate und Heterotransplantate. Bestrahlte er Hauthomoiotransplantate von Mäusen mit 1500 r, konnte er weder eine Verlängerung der Überlebenszeit noch eine deutliche Verminderung der Lymphocytenreaktion feststellen. Auch bei den Heterotransplantationsversuchen von Schweinehaut auf Mäuse, wobei die Transplantate mit 1500 r bestrahlt wurden, war gegenüber den unbestrahlten Kontrolltieren keine Verlängerung, eher eine um 1 - 2 Tage früher einsetzende Eintrocknung der Transplantate festzustellen. Die Leukocyteninfiltration war am 3. bis 6. Tag zwar vermindert, dann trat sie aber in gleicher Weise wie bei den unbestrahlten Tieren auf.

Nach Arbeiten von Jellinek soll bei Durchströmung des Transplantates durch elektrischen Strom eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden. Jellinek sprach von einer "reversiblen Eiweißfällung" durch elektrischen Strom. Bei Wiederholung dieser Versuche konnte auch Gemählich zeigen, daß elektrischer Strom eine Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten von 9 auf minimal 11 und maximal 34 Tage bewirkt. Bei histologischen Untersuchungen stellte Gemählich Veränderungen der Zellstrukturen fest. Gemählich diskutiert, daß der Grund einer längeren Überlebenszeit möglicherweise darin besteht, indem eine Antikörperbildung des Empfängers zunächst auf die elektrisch veränderten Proteine abgestimmt wird und dann nach Rückbildung der strömungsbedingten Strukturänderungen der Proteine die Antikörper nicht den "passenden Reaktionspartner" vorfinden. Mit Rückgang der reversiblen Strukturveränderung kommt die übliche Abstoßungsreaktion in Gang.

Eine andere Einflußnahme auf die Antigenität des Transplantates hat Blocker versucht. Er injizierte Kaninchen nach der Transplantation proteolytische Enzyme unter das Transplantat, in der Annahme, daß auch die Nukleoproteine eine Veränderung erfahren und die Antigenität des Transplantates abnimmt. Blocker berichtete über eine Verlängerung von 120 %.

Die Untersuchungen über den Einfluß von Fermentinhibitoren auf die Überlebenszeit von Hauthomoiotransplantaten haben den Grundgedanken, daß die Antigen-Antikörperreaktion eine Enzymaktivierung auslöst, die dann die Nekrose des Transplantates bewirkt. Interessant sind die Versuche von Wolff, der 1965 durch enzymhistochemische Untersuchungen zeigen konnte, daß bei Hauttransplantationen bei Zwergschweinen die Enzymaktivitäten bis zum 4. Tag abnehmen und am 7. Tag wieder deutlich ansteigen. Diese Enzymaktivitätszeiten decken sich mit dem Beginn der Transplantatreaktion zwischen dem 6. und 8. Tag.

Als wirksame Fermentinhibitoren haben sich Aminokapronsäure und Na-Cu-Chlorophyllin erwiesen. Klinische Beobachtungen konnten eine Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten zeigen, wenn die Transplantate vor der Implantation 24 Stunden bei $+4^{\circ}\text{C}$ in der Inhibitorlösung aufbewahrt worden waren.

Auch Hitzeeinwirkungen auf das Transplantat wurden unternommen. Diese Versuche waren jedoch erfolglos, da, wie Blumenthal zeigen konnte, erst bei auf 56°C erhitzten Transplantaten die Antigene unwirksam werden. Bei dieser Temperatur wird aber auch das Eiweiß denaturiert.

Einen breiten Raum nehmen die Versuche über Gefrierung und Unterkühlung von Transplantaten mit und ohne Konservierungsmedien ein. Sinn aller Gefrierungs- und Unterkühlungsversuche in den verschiedenen Medien ist es, den Stoffwechsel im Transplantat herabzusetzen und darüber hinaus die Antigenität des Transplantates abzuschwächen. 1903 führte Wentscher als erster Unterkühlungsversuche von Hauttransplantaten in Vaseline durch. Fischer zeigte 1929, daß bei Gefrierung auf -30°C Homoiotransplantate in bezug auf ihre Antigenität nicht verändert werden. Erfolgreicher waren Versuche über Gefriertrocknung von Transplantaten. Die Schwierigkeit besteht darin, daß die Gefrierung sehr schnell erfolgen muß, damit eine Zerstörung der Zellstruktur durch Kristallbildung vermieden wird. Der beste Weg, dies zu

erreichen, scheint eine Kombination von weitgehender Dehydrierung des Transplantates und schneller Abkühlung mit Hilfe von flüssigem Stickstoff auf Werte um -196°C zu sein. Skoog, Bergren sowie Lehr und Lapchinsky konnten Transplantate, die mehrere Wochen bzw. mehrere Monate auf diese Weise konserviert worden waren, wieder zur Einheilung bringen. Skoog berichtet über eine Verlängerung der Überlebenszeit der Transplantate nach 13 monatiger Gefriertrocknung von 8 Wochen. Lapchinsky erreichte nach Gefriertrocknung von 23 Tagen eine Überlebenszeit von 65 Tagen.

Interessant waren Versuche, möglicherweise mit Hilfe von homologen und heterologen Seren als Konservierungsmedium, die Individualität des Transplantates zu verändern. Darüber hinaus ist denkbar, durch Konservierung des Transplantates in Empfängerserum eine weitgehende Histokompatibilität mit dem Empfänger zu erreichen. 1930 berichtete Kubanyi, daß bei Unterkühlungsversuchen von Transplantaten Eigenserum das beste Unterkühlungsmedium ist. Kubanyi konnte Thierschlappen, die er 12 Tage bei 4°C in Eigenserum unterkühlt hatte, wieder zur vollständigen Einheilung bringen. Das Serum ist deshalb als Konservierungsmedium günstig, weil es wichtige Nährstoffe enthält und darüber hinaus über gute Pufferungseigenschaften verfügt. Kubanyi schlug vor, das Serum in Abständen von mindestens 3 Tagen zu erneuern, um diese Eigenschaft zu erhalten. 1950 konnte Marragoni zeigen, daß Kaninchenvollhautlappen als Homoiotransplantate, die für 60 Tage in 10 %igem Empfängerserum mit einem Zusatz von 100 E Penicillin/ccm bei 0° und 8°C unterkühlt worden waren, einheilten und darüber hinaus eine Verlängerung der Überlebenszeit von durchschnittlich 10 Tagen auf 14 Tagen zu beobachten war. Marragoni sprach die Vermutung aus, daß Transplantate durch Konservierung in Empfängerserum in der oben genannten Weise, die Tendenz haben, ihre Individualität zu verlieren. Im gleichen Jahr machte Vanni Unterkühlungsversuche mit Auto- und Homoiotransplantaten in homologem Serum. Unterkühlte Vanni Autotransplantate bei -3°C für 2-7 Tage in homologem Serum, konnte er die Transplantate beim Meerschweinchen wieder zur Anheilung bringen, während

ihm dies bei Kaninchen nicht gelang.

Auf diese Versuche aufbauend, untersuchte Rosenthal inwieweit die Individualität von Meerschweinchen-Thierschlappen durch Unterkühlung in heterologem Serum (Humanserum der Gruppe O) bei 4° C verändert wird. Bei seinen Autotransplantationsversuchen konnte er schon nach einer Unterkühlungsdauer von 24 Stunden in heterologem Serum kein Transplantat zu einer Dauer-einheilung bringen. Auch bei den Homoiotransplantationsversuchen mit Unterkühlung in heterologem Serum wurden die Transplantate abgestoßen; er stellte aber interessanterweise fest, daß die Abstoßung gegenüber den nicht in Humanserum unterkühlten Transplantaten verzögert ablief. Das bedeutet, daß sowohl die Auto- als auch die Homoiotransplantate in heterologem Serum eine Änderung ihres Individualitätscharakters erfahren haben mußten. Hartmann hat ähnliche Autotransplantationsversuche durchgeführt. Er unterkühlte die Autotransplantate für 24, 48 und 72 Stunden in Humanserum der Gruppe O bei 4° C. Ab dem Reimplantationstag applizierte Hartmann täglich 25 mg Kortison s.c. Von 45 so behandelten Meer-schweinchen konnte er in 37 Fällen die Autotransplantate wieder zur Einheilung bringen.

Knickenberg untersuchte aufbauend auf die Arbeiten von Rosenthal und Hartmann, wie weit bei Homoiotransplantationen von Thierschlappen eine Veränderung der Individualität zu erreichen ist, wenn sie für 24, 48 und 72 Stunden in Empfängerserum bei 4° C unterkühlt werden. Von 32 in dieser Weise durchgeführten Homoiotransplantationen, die für 24 und 48 Stunden unterkühlt worden waren, konnte Knickenberg 31 Transplantate überraschenderweise über 12 Tage erhalten.

Fragestellung:

Auf Grund der genannten Arbeiten, insbesondere der von Rosenthal, Hartmann und Knickenberg ergeben sich die Fragestellungen:

Autotransplantationen

1. Wie verhalten sich Autotransplantate nach Konservierung in homologem Serum ? Wird durch homologes Serum die Individualität der Autotransplantate ähnlich stark verändert wie durch heterologes Serum ?
2. Nach welcher Konservierungsdauer in homologem Serum heilen Autotransplantate nicht mehr dauerhaft an ?
3. Bei der Reimplantation der Autotransplantate nach deren Konservierung in homologem Serum wird das am Transplantat haftende Fremdserum in die Transplantationswunde eingebracht. Hat dieses Fremdserum einen Einfluß auf Einheilung bzw. Abstoßung des Autotransplantates ?

Homoiotransplantationen

Können hohe Kortisonapplikationen eine Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten bei Meerschweinchen bewirken, wenn die Explantate als Thierschlappen in Empfänger-serum bei $+4^{\circ}\text{C}$ mehrere Stunden unterkühlt werden und den Tieren täglich 25 mg Prednisolon s.c. injiziert werden ?

Material und Methodik

Es wurden sowohl Autotransplantationen als auch Homoio-transplantationen durchgeführt. Von den insgesamt 168 Tieren, an denen Transplantationsversuche unternommen wurden, entfielen 48 Tiere auf Autotransplantationsversuche, 85 Tiere auf Homoio-transplantationsversuche.

Als Tiermaterial wurden ausschließlich weibliche 250 bis 450 g schwere Meerschweinchen verwandt. Die Tiere entstammten keinem Inzuchtstamm; sie waren verschiedenfarbig: weiß, schwarz, grau, braun - einfarbig oder gescheckt. Je 10 Tiere wurden in einem Stall bei einer durchschnittlichen Temperatur von etwa 20° C gehalten. Als Nahrung diente Altromin-S und dazu Leitungswasser. Die Ställe wurden in regelmäßigen Zeitabständen gesäubert und desinfiziert.

Die Transplantationsversuche wurden in 4 Behandlungsschritten an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Die Behandlung am ersten Tag bestand in einer mechanischen und chemischen Depilation. Als chemisches Depilationsmittel diente ein Gemisch aus gleichen Teilen von Strontiumsulfid, Stärke und Zinkoxyd. Dieses Gemisch wurde mit Wasser angerührt und mit einem Holzspatel dick auf die gesamte ventrale Thorax- und Bauchseite aufgestrichen. Nachdem das Depilationsmittel angetrocknet war, wurde es unter fließend warmem Wasser wieder abgewaschen. Die durchnässten Tiere wurden anschließend abgetrocknet und für 24 Stunden in die Ställe zurückgebracht.

Am 2. Tag erfolgte die Herzpunktion mit einer 8 ml Venüle. Dazu wurden die Meerschweinchen auf einen Operationstisch geklammert, kurz der Thoraxpunkt mit der größten Herzexkursion palpiert und mit einem kurzen Stoß die Nadel der Venüle zwischen zwei Rippen eingestochen. Je nach dem, ob sich die Nadel im rechten oder linken Herz befand, wurden 4 - 6 cm³ venöses oder arterielles Blut in die Venüle aspiriert. Nach der Punktion wurde der Thorax an der Punktionsstelle für etwa einer halben Minute komprimiert, um einer Herzbeutelamponate vorzubeugen. Führte man die geschilderten Handgriffe der Herzpunktion zügig und mit sicherer Hand durch, so war in den allermeisten Fällen keinerlei Abwehrreaktion der Meerschweinchen zu beobachten.

Nach einiger Übung gelang die Herzpunktion in etwa 80 % bei dem ersten Stich. Es war darauf zu achten, daß die Nadel ruckartig in die richtige Tiefe gestochen wurde, da sonst das Herz vor der Nadel auswich. Es war außerdem günstig, die noch zu punktierenden Tiere in einen anderen Raum zu bringen, da diese durch mögliches Angstgeschrei der Punktierten so aufgeregt wurden, daß eine anschließende Punction sehr erschwert war.

Zur Gewinnung des Serums wurde der Blutkuchen in der Venüle mit einer sterilen Knopfsonde von der Venülenwand abgelöst. Andernfalls war am nächsten Tag kein Serumüberstand vorhanden. Für 24 Stunden wurden die Venülen bei 4° C aufbewahrt und anschließend 20 Minuten lang zentrifugiert. Dann wurde das Serum in sterile Blockschälchen dekantiert.

Am 3. Tag wurden die Transplantatentnahme und die Defektsetzung durchgeführt. Dazu wurden die Tiere mit Äther narkotisiert und das Operationsfeld mit Alkohol gesäubert. Mit dem Thierschmesser wurde am Abdomen ein möglichst großer Thierschlappen entnommen und in das vorgesehene Serum gebracht. Die Schnittführung erfolgte in der Kutis, so daß multiple punktförmige Blutungen auftraten. Die Schnittführung gelang leichter durch Anfeuchten des Thierschmessers mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung. Anschließend wurde der Defekt am Thorax bis auf die Muskulatur gelegt. Auftretende Blutungen konnten durch Kompression mit einem Tupfer gestillt werden. Die Wunden wurden durch einen sterilen Leukoplast-Radialverband bedeckt, der als innerste Lage eine sterile grobporige Gaze besaß, die mit Vaseline und einem Lokalanaesthetikum durchtränkt war. Die Explantate, die allseitig mit Serum in den Blockschälchen bedeckt waren, wurden in einer feuchten Kammer bei 4° C konserviert.

Bei den Autotransplantationsversuchen erstreckte sich die Konservierung der Thierschlappen auf 48, 72, 96, 120 und 144 Stunden in homologem Serum bei 4° C. Nach der vorgesehenen Zeit wurde das konservierte Explantat mit sterilen Knopfsonden über dem am Transplantatentnahme-Tag gesetzten Defekt ausgebreitet, so daß die Transplantatränder den Defekt allseitig überragten.

In der Gruppe Ia wurden die Autotransplantate direkt auf den Defekt gebracht, d.h. ohne Berücksichtigung des damit in die Wunde eingeschleppten homologen Serums.

In der Gruppe Ib wurden die Autotransplantate vor der Reimplantation 5 Minuten lang in immerwieder frischer steriler physiologischer Kochsalzlösung vom homologen Serum weitgehend befreit. Die Beobachtungszeit erstreckte sich bei den Autotransplantationsversuchen bis zum 10. Tag, da es sich bei Autotransplantationen in diesem Zeitraum entscheidet, ob sie anheilen oder nicht anheilen.

Die Homoiotransplantate wurden 24, 48, 72 und 96 Stunden in Empfänger Serum bei 4° C konserviert. Nach der Implantation der Homoiotransplantate wurden sofort 25 mg Kortison (das Prednisolon "Ultracorten-H") dorsal subkutan injiziert. Diese Injektionen wurden bis zum jeweiligen Beobachtungstag in 24 stündigem Abstand wiederholt.

Sowohl bei den Autotransplantationen als auch bei den Homoiotransplantationen wurde nach der Implantation der Thierschläppen diese durch einen oben beschriebenen Leukoplast-Radialdruckverband auf dem Defekt fixiert. Als innerste Lage des Verbandes wurde eine Gaze ohne Lokalanästhetikum gewählt. Der Druck des Radialverbandes mußte so bemessen sein, daß einerseits eine gute Fixierung des Transplantates erreicht war, andererseits aber die Atemexkursionen des Thorax nicht zu sehr eingeschränkt wurden und außerdem die Tiere genügend Bewegungsfreiheit besaßen.

Von den insgesamt 168 Tieren wurden 133 ausgewertet, 35 Tiere starben vor Beendigung der Versuche. Durch parallele Versuchsreihen und durch das Einplanen von Ersatztieren, konnten die dezimierten Gruppen durch gleichbehandelte Tiere ergänzt werden.

Die relativ hohe Sterblichkeit (21 %) hatte mehrere Gründe: Infekte der Atemorgane (auch unbehandelter Tiere), besonders im Frühjahr und Herbst; (Sektionsbefund: schleimiges Exudat in Trachea und Bronchien, Lungenlappen haemorrhagisch durchsetzt). 6 Tiere starben an Herzbeutel-

tamponate durch Anstich eines Koronargefäßes bei der Herzpunktion. Weitere Tiere gingen durch zu tiefe Äthernarkose verloren. 7 Tiere starben durch zu fest angezogenen zirkulären Druckverband und damit zu starker Einschränkung der Atemexkursionen.

Bei den Versuchen wurden junge (250 bis 450 g schwere) Meerschweinchen verwendet. Dies geschah aus mehreren Gründen: junge Tiere konnten viel leichter und sicherer auf dem Operationstisch fixiert werden, bei ihnen gelang die Herzpunktion wesentlich besser. Außerdem konnten sich junge Tiere nicht von ihrem Radial-Druckverband befreien, so daß keine Infektionsgefahr des Transplantatbettes bestand. Da nur weibliche Meerschweinchen behandelt wurden, bestand bei jungen Tieren der zusätzliche Vorteil, daß diese sicher nicht schwanger waren. Tiere, die unter 250 g wogen, konnten aber nicht mehr verwendet werden, da ihre Haut zu dünn war und ein zusammenhängender Thierschlappen schwer zu gewinnen war.

Aus der Abbildung und den sich anschließenden Tabellen ist die Einteilung der Versuchsgruppen ersichtlich.

Abbildung

Makroskopische Beurteilung und Ergebnisse von 133 verwertbaren Transplantationsversuchen, Zustand am jeweiligen Beobachtungstag:

[illegible]

● = angeheilt

o = abgestoßen

+ = nicht beurteilbar

K = Kontrolltiere

(ohne Kortison)

Autotransplantate

Zahl der Tiere	Unterkühlungs- dauer (in Stunden)	Beobachtungs- zeit und Ent- nahme (in Tagen)	Makroskopische Ergebnisse: + = angegangen - = abgestoßen o = nicht be- urteilbar
----------------	---	---	---

Unterkühlung in Homio Serum

a) Thierschlappen wurden unter Abtropfen des Homio Serums reimplantiert:

4	48	10	+ + + +
4	72	10	+ + + o
8	96	10	+ + - - + - + -
4	120	10	- - - -
4	144	10	- - - -

b) Thierschlappen wurden 5 Minuten in physiologischer Kochsalzlösung vor der Reimplantation ausgewaschen:

4	48	10	+ + + +
4	72	10	+ + + +
8	96	10	+ + + + + + + +
4	120	10	- - - -
4	144	10	- - - -

Makroskopische Beobachtungen

I. Autotransplantate

Unterkühlung in Homioiserum

a) Thierschlapfen wurden unter Abtropfen des Homioiserums reimplantiert:

Tier- Nr.	Unterkühlungs- dauer	Einheilungs- zeit	Zustand des Transplantates nach der Einheilungszeit
1	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
2	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
3	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
4	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
5	72 Stdn	10 Tage	trocken, glänzend
6	72 Stdn	10 Tage	trocken, glänzend
7	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt
8	72 Stdn	10 Tage	eitrig: nicht beurteilbar
9	96 Stdn	10 Tage	trocken, teils narbig
10	96 Stdn	10 Tage	feucht, glänzend
11	96 Stdn	10 Tage	Narbe
12	96 Stdn	10 Tage	feucht, kleine Narben
13	96 Stdn	10 Tage	trocken, glänzend
14	96 Stdn	10 Tage	Narbe, Rand feucht
15	96 Stdn	10 Tage	trocken, glänzend
16	96 Stdn	10 Tage	Narbe
17	120 Stdn	10 Tage	Narbe
18	120 Stdn	10 Tage	Narbe
19	120 Stdn	10 Tage	Narbe
20	120 Stdn	10 Tage	Narbe
21	144 Stdn	10 Tage	Narbe
22	144 Stdn	10 Tage	Narbe
23	144 Stdn	10 Tage	Narbe
24	144 Stdn	10 Tage	Narbe

Makroskopische Beobachtungen

I. Autotransplantate

Unterkühlung in Homoiqserum

- b) Thierschlappen wurden vor der Reimplantation 5 Minuten in physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen:

Tier- Nr.	Unterkühlungs- dauer	Einheilungs- zeit	Zustand des Transplantates nach der Einheilungszeit
25	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
26	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
27	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
28	48 Stdn	10 Tage	trocken, matt
29	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt
30	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt
31	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt
32	72 Stdn	10 Tage	trocken, matt
33	96 Stdn	10 Tage	trocken, matt
34	96 Stdn	10 Tage	feucht, glänzend
35	96 Stdn	10 Tage	trocken, matt
36	96 Stdn	10 Tage	trocken, matt, Rand vernarbt
37	96 Stdn	10 Tage	trocken, glänzend
38	96 Stdn	10 Tage	trocken, matt
39	96 Stdn	10 Tage	trocken, glänzend
40	96 Stdn	10 Tage	trocken, matt
41	120 Stdn	10 Tage	Narbe
42	120 Stdn	10 Tage	Narbe, Reste des Transpl. im Zentr.
43	120 Stdn	10 Tage	Narbe
44	120 Stdn	10 Tage	Narbe
45	144 Stdn	10 Tage	Narbe
46	144 Stdn	10 Tage	Narbe
47	144 Stdn	10 Tage	Narbe
48	144 Stdn	10 Tage	Narbe

Homoiotransplantate

Unterkühlung in Empfängerserum, Tiere erhalten

Kortison (25 mg / Tag)

Anzahl	Unter-	Beobachtungstage							
der Tiere	kühlungs-								
	dauer (in								
	Stunden)								

25	24	6	8	10	12	14	16	70
+ 8 Kontr.								

16	48	6	10	12	14	40
+ 5 Kontr.						

12	72	10	12	14	50
+ 4 Kontr.					

12	96	10	12	14
+ 3 Kontr.				

Makroskopische Beobachtungen

II. Homoiotransplantate

Unterkühlung in Empfängerserum, Tiere erhalten

Kortison:

Tier- Nr.	Unterkühlungs- dauer	Beobachtungs- tag d.makrosp. Beurteilung	Zustand d.Transpl.am angegebenen Tag
1	24 Stdn	6.Tag	trocken,matt
2	24 Stdn	6.Tag	trocken,matt
3	24 Stdn	6.Tag	trocken,matt
4	24 Stdn	6.Tag	trocken,matt
K 5	24 Stdn	6.Tag	trocken,matt
K 6	24 Stdn	6.Tag	trocken,matt
K 7	24 Stdn	6.Tag	trocken,matt
8	24 Stdn	8.Tag	trocken,matt
9	24 Stdn	8.Tag	trocken,i.Zentr.schmier- ig
10	24 Stdn	8.Tag	trocken,matt
11	24 Stdn	8.Tag	trocken,matt
K 12	24 Stdn	8.Tag	trocken,glänzend
13	24 Stdn	10.Tag	trocken,matt
14	24 Stdn	10.Tag	trocken,matt,Rand feucht
15	24 Stdn	10.Tag	trocken,matt
16	24 Stdn	10.Tag	trocken,matt
K 17	24 Stdn	10.Tag	trocken,matt
18	24 Stdn	12.Tag	trocken,matt
19	24 Stdn	12.Tag	trocken,matt
20	24 Stdn	12.Tag	trocken,matt
21	24 Stdn	12.Tag	trocken,matt
K 22	24 Stdn	12.Tag	schmierig belegt
23	24 Stdn	14.Tag	trocken,matt
24	24 Stdn	14.Tag	trocken,matt
25	24 Stdn	14.Tag	trocken,matt
26	24 Stdn	14.Tag	trocken,matt
27	24 Stdn	14.Tag	trocken,matt

Tier- Nr.	Unterkühlungs- dauer	Beobachtungs- tag d.makrosp. Beurteilung	Zustand d.Transpl.am angegebenen Tag
K 28	24 Stdn	14.Tag	schmierig belegt
K 29	24 Stdn	14.Tag	schmierig belegt
30	24 Stdn	16.Tag	feucht,Oberfläche rauh
31	24 Stdn	16.Tag	feucht bis schmierig
32	24 Stdn	16.Tag	schmierig belegt
33	24 Stdn	16.Tag	feucht,Oberfläche ver- quollen,kleine Defekte
23	24 Stdn	16.Tag	feucht,Oberfl.verquolle
24	24 Stdn	16.Tag	feucht,kleine Defekte
25	24 Stdn	16.Tag	schmierig belegt
26	24 Stdn	16.Tag	schmierig belegt
27	24 Stdn	70.Tag	epithelialisiert und behaart
34	48 Stdn	6.Tag	trocken,matt
35	48 Stdn	6.Tag	trocken,matt,behaart
36	48 Stdn	6.Tag	trocken,matt,behaart
37	48 Stdn	6.Tag	trocken,matt
K 38	48 Stdn	6.Tag	trocken,matt
K 39	48 Stdn	6.Tag	trocken,matt
40	48 Stdn	10.Tag	trocken,matt
41	48 Stdn	10.Tag	trocken,matt
42	48 Stdn	10.Tag	trocken,matt
43	48 Stdn	10.Tag	trocken,eine Hälfte feucht
K 44	48 Stdn	10.Tag	trocken,glänzend
45	48 Stdn	12.Tag	trocken,matt
46	48 Stdn	12.Tag	schmierig belegt
47	48 Stdn	12.Tag	trocken,matt
48	48 Stdn	12.Tag	trocken,matt
K 49	48 Stdn	12.Tag	schmierig belegt
K 50	48 Stdn	12.Tag	verschorft
51	48 Stdn	14.Tag	narbig,glänzend,atroph.

Tier- Nr.	Unterkühlungs- dauer	Beobachtungs- tag d.makrosp. Beurteilung	Zustand d.Transpl.am angegebenen Tag
52	48 Stdn	14.Tag	feucht, Obfl.verquollen
53	48 Stdn	14.Tag	trocken, matt
		50.Tag	epithelialisiert, behaart
54	48 Stdn	14.Tag	trocken, matt
		50.Tag	epithelialisiert, behaart
55	72 Stdn	10.Tag	trocken, glänzend
56	72 Stdn	10.Tag	trocken, matt
57	72 Stdn	10.Tag	trocken, matt
58	72 Stdn	10.Tag	trocken, glänzend
K 59	72 Stdn	10.Tag	trocken, glänzend
60	72 Stdn	12.Tag	trocken, glänzend, atroph.
61	72 Stdn	12.Tag	trocken, glänzend
62	72 Stdn	12.Tag	trocken, glänzend
63	72 Stdn	12.Tag	trocken, matt
K 64	72 Stdn	12.Tag	schmierig, blutig
65	72 Stdn	14.Tag	trocken, matt
		40.Tag	epithelialisiert, behaart
66	72 Stdn	14.Tag	trocken, matt
		40.Tag	epithelialisiert, behaart
67	72 Stdn	14.Tag	feucht, blutig
68	72 Stdn	14.Tag	feucht bis schmierig
K 69	72 Stdn	14.Tag	schmierig belegt
K 70	72 Stdn	14.Tag	schmierig belegt
71	96 Stdn	10.Tag	trocken, glänzend
72	96 Stdn	10.Tag	trocken, glänzend
73	96 Stdn	10.Tag	trocken, glänzend
74	96 Stdn	10.Tag	nicht angegangen
K 75	96 Stdn	10.Tag	verschorft
76	96 Stdn	12.Tag	trocken, glänzend
77	96 Stdn	12.Tag	trocken, glänzend

Tier-	Unterkühlungs-	Beobachtungs-	Zustand d.Transpl.am
Nr.	dauer	tag d.makrosp.	angegebenen Tag
		Beurteilung	
78	96 Stdn	12.Tag	Narbe
79	96 Stdn	12.Tag	schmierig belegt
K 80	96 Stdn	12.Tag	Narbe
81	96 Stdn	14.Tag	Narbe
82	96 Stdn	14.Tag	feucht,Obfl.verquollen
83	96 Stdn	14.Tag	feucht,Obfl.verquollen
84	96 Stdn	14.Tag	schmierig belegt
K 85	96 Stdn	14.Tag	schmierig belegt

Ergebnisse

Autotransplantationen

Gruppe Ia :

In dieser Gruppe wurden 24 Transplantationsversuche durchgeführt. Die Explantate wurden in homologem Serum bei 4° C konserviert. Bei der Implantation wurde das an den Thierschlappen haftende homologe Serum nicht entfernt.

Bei den Explantaten, die 48 und 72 Stunden konserviert wurden, heilten alle Transplantate dauerhaft an, ein Transplantat war jedoch eitrig durchsetzt und konnte deshalb nicht beurteilt werden. Von den Transplantatoberflächen konnten ein eingetrocknetes, sehr dünnes Häutchen abgezogen werden. Die Transplantationsgebiete waren in allen Fällen völlig reizlos, leicht über dem übrigen Hautniveau erhaben und die Oberflächen trocken und matt. Die Farbe der Transplantate war rosa.

Bei 96 stündiger Konservierung in homologem Serum, gelangten nur noch 50 % der Transplantate zur Einheilung. Die Oberflächen der eingehheilten Transplantate waren trocken und glänzend. Auch lagen sie im oder unter dem übrigen Hautniveau. Die nicht eingehheilten Transplantate waren feucht und die Oberfläche verquollen. Bei 2 Transplantaten schuppte sich die Oberfläche an mehreren Stellen ab, und es blieben stecknadelkopfgroße Ulcera zurück. In weiteren 2 Fällen waren die Transplantate völlig durch Narbengewebe ersetzt.

Bei 120 und 144 stündiger Konservierung war kein Transplantat zur Einheilung zu bringen. Alle Transplantatstellen waren von einer geschrumpften Narbe ausgefüllt.

Gruppe Ib :

In dieser Gruppe wurden ebenso 24 Transplantationsversuche durchgeführt. Die Explantate wurden aber vor der Reimplantation mit physiologischer Kochsalzlösung vom homologen Serum weitgehend befreit. Alle Transplantate, die 48 und 72 Stunden konserviert worden waren, kamen zur Einheilung. Es konnte kein Unterschied zur Gruppe Ia festgestellt werden.

Ab 96 stündiger Konservierung zeigte sich aber zur Gruppe Ia ein deutlicher Unterschied: alle Transplantate waren angeheilt, von denen 5 Transplantate noch eine trockene, matte Oberfläche zeigten. Sie waren gering über dem übrigen Hautniveau erhaben. Ihre Farbe war rosa. 2 Transplantate zeigten eine trockene, glänzende Oberfläche. Die Farbe dieser Transplantate war weiß. Ein Transplantat zeigte eine beginnende Schädigung. Die Oberfläche war leicht feucht und glänzend.

Bei 120 und 144 stündiger Konservierung konnten bei Gruppe Ib, ebenso wie schon bei Gruppe Ia, keines der Transplantate zur Einheilung gebracht werden. Lediglich ein 120 Stunden lang konserviertes Transplantat zeigte Reste des Epithels im Zentrum. Die übrigen Transplantate waren durch eine geschrumpfte Narbe ersetzt.

Homoiotransplantationen (Tiere erhalten Kortison)

Wurden die Thierschlappen 24 Stunden in Empfänger-serum bei 4°C konserviert, heilten alle 33 Transplantate an. Am 6., 8. und 10. Tag nach der Implantation der Thierschlappen waren alle Transplantate, auch die der Kontrolltiere (ohne Kortisoninjektionen) erhalten. Am 12. Tag wurde das Transplantat des Kontrolltieres abgestoßen, während Transplantate der behandelten Tiere bis zum 14. Tage erhalten waren. Da 5 Transplantate am 14. Tag völlig reizlos erhalten waren, wurden diese entgegen den ursprünglichen Absichten nicht getötet, sondern weiter behandelt und beobachtet. Weitere 4 Tiere wurden bis zum 16. Tage behandelt. Von den 9 am 16. Tag beobachteten Transplantaten waren 8 geschädigt, nur eines war reizlos. Die geschädigten Transplantate zeigten eine feuchte, rauhe Oberfläche, teils waren sie verquollen und besaßen mehrere kleine Defekte, teils waren sie schmierig belegt.

Ein Tier, dessen Transplantat am 16. Tag noch trocken und

matt war, wurde weiterbehandelt und beobachtet. Am 18. Tag zeigte sich ein breites Ulcus an der Transplantationsstelle. Daraufhin wurden die Kortisoninjektionen eingestellt und das Tier bis zum 70. Tag beobachtet. Es zeigte sich, daß das Ulcus zunächst verschorfte und sich dann von den Wundrändern langsam Epithel gegen die Mitte vorschob. Etwa um den 30. Tag war die Epithelialisierung abgeschlossen. Die Haare wuchsen in ihrer ursprünglichen Farbe und Richtung aus. Am 70. Tag war nur noch durch genaues Suchen am Thorax eine strichförmige Narbe zu erkennen, die das ehemalige Transplantationsgebiet quer durchzog.

Die 48 Stunden in Empfängerserum konservierten Thierschlappen kamen alle 21 zur Anheilung. Bis zum 10. Tag waren alle Transplantate erhalten; am 12. Tag wurden sie abgestoßen, während am 14. Tag nur noch 2 Transplantate erhalten waren. Die beiden Transplantate der Kontrolltiere waren am 12. Tag abgestoßen. Zwei der am 14. Tag noch völlig reizlosen Transplantate wurden weiter beobachtet bis zum 50. Tag. Zwischen dem 17. und 18. Tag wurden die Transplantate zunehmend trockener und von den Wundrändern durch vorsprossendes Epithel abgehoben. Die Endergebnisse der zwei Transplantate am 50. Tag entsprachen dem Bild des oben am 70. Tag beschriebenen Tieres. Auch hier war die Epithelialisierung abgeschlossen und die Haare in ursprünglicher Farbe und Richtung ausgewachsen.

Nach 72 stündiger Konservierung der Thierschlappen in Empfängerserum waren alle 16 Transplantate angeheilt. Am 10. und 12. Tag waren alle Transplantate noch erhalten. Am 14. Tag waren nur noch 2 Transplantate erhalten; ihre Oberflächen waren trocken und matt. Die Transplantate der Kontrolltiere waren am 12. Tag abgestoßen.

Die zwei am 14. Tag gut erhaltenen Transplantate wurden bis zum 40. Tag beobachtet; die Kortisoninjektionen wurden wie immer bis zum vollständigen Abfall der Transplantate fortgesetzt. Zwischen dem 15. und 16. Tag setzte

auch in diesen Fällen Eintrocknen der Transplantate ein, mit anschließender Epithelialisierung vom Rande her. Nach 96 stündiger Konservierung der Thierschläppen in Empfänger Serum war ein Transplantat nicht angeheilt. Am 10. Tag waren 11 Transplantate der mit Kortison behandelten Tiere erhalten. Die Oberfläche der Transplantate war trocken und glänzend. Die Transplantate der Kontrolltiere waren am 10. Tag abgestoßen. Von den behandelten Tieren waren am 12. Tag noch 2 Transplantate und am 14. Tag war kein Transplantat mehr erhalten.

Beurteilung der Ergebnisse

Autotransplantationen

Bei den Autotransplantationsversuchen zeigte sich, daß auch homologes Serum ein sehr gutes Konservierungsmedium darstellt. Bei einer Konservierungsdauer von 48 und 72 Stunden heilten alle Autotransplantate bis auf ein eitrig durchsetztes Transplantat dauerhaft an. Das ist bemerkenswert, konnte doch Rosenthal bei einer Konservierungsdauer von nur 24 Stunden in heterologem Humanserum keines der Autotransplantate zur Einheilung bringen. Eine durchgreifende Veränderung der Individualität der Autotransplantate konnte also innerhalb der 72 stündigen Konservierung noch nicht eintreten sein. Wurde die Konservierungsdauer auf 96 Stunden verlängert, zeigte sich, daß 50% der Autotransplantate dauerhaft einheilten, die übrigen Autotransplantate verquollen waren, sich abschuppten oder die Transplantatstellen narbig verheilten.

In der Gruppe I b wurden die Transplantate vor der Reimplantation mit physiologischer Kochsalzlösung vom homologen Serum weitgehend befreit. Hier waren bei der 96 Stunden Konservierung gegenüber der Gruppe I a (ohne Befreiung vom Fremdserum) alle Transplantate dauerhaft eingeeilt. Ein weiterer Unterschied zwischen den Gruppen Ia und Ib bestand darin, daß bei Gruppe Ib die Autotransplantate nach 72 stündiger Konservierung eine völlig reizlose trockene und matte Oberfläche zeigten, während

bei Gruppe Ia die Transplantatoberflächen Zeichen einer leichten Schädigung zeigten.

Es muß also auch das in die Transplantatwunde eingeschleppte Fremdserum einen Einfluß auf die Abstoßung bzw. Schädigung der Autotransplantate gehabt haben. Denkbar ist, daß das eingeschleppte Fremdserum eine weitere Möglichkeit der Einflußnahme auf das Transplantat hatte. Eine andere Erklärung wäre, daß das Fremdserum das Transplantationsbett in einer unbekannten Weise negativ für die Einheilung verändert hat und daß erst im Zusammenwirken mit der durch die Konservierung stattgefundenen Beeinflussung der Individualität ein Abstoßen der Autotransplantate zustande kam. Dabei muß bemerkt werden, daß alle Transplantate nach 48, 72, 96, 120 und 144 Stunden Konservierung zunächst anheilten und es sich erst nach 6 bis 8 Tagen entschied, ob eine nur vorübergehende Anheilung oder eine Daueranheilung erreicht war.

Es stellt sich die Frage : hat homologes Serum während einer Konservierungsdauer von 96, 120 und 144 Stunden die Individualität der Autotransplantate so verändert, daß sie abgestoßen werden oder ist nach den genannten Konservierungszeiten die Vitalität der Transplantate beeinträchtigt ?

Gegen einen Vitalitätsverlust der Transplantate nach diesen Konservierungszeiten sprechen die Arbeiten von Kubanyi. Kubanyi konnte Autotransplantate noch nach 12 Tagen Unterkühlung in Eigenserum bei $+4^{\circ}\text{C}$ vollkommen reizlos zur Dauereinheilung bringen. Dabei muß berücksichtigt werden, daß er alle 72 Stunden das Serum erneuerte und außerdem nicht homologes sondern Eigenserum verwendete. Kubanyi maß der Erneuerung des Konservierungsserums große Bedeutung zu, da das Serum seine Stoffwechselfunktionen mit dem Transplantat und seine Pufferungseigenschaften zunehmend verliert. Außerdem ist, trotz Achtung auf beste Sterilität, schon nach 3 Tagen mit einer beträchtlichen Keimansiedlung im Serum zu rechnen. Eine mehrmalige Erneuerung der Konservierungsseren war

bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit schlecht möglich, da das Serum durch Herzpunktionen (verbunden mit dem Verlust von $1/4$ des Blutvolumens des Tieres) gewonnen werden mußte, und sich dieser Eingriff in kurzen Abständen ohne Verlust des Tieres nicht durchführen ließ. Es galt aber auch zu vermeiden, Seren von verschiedenen Tieren auf ein Transplantat einwirken zu lassen.

Die Frage auf die entscheidende Ursache beim Abstoßen der Autotransplantate nach der Konservierung über 96 Stunden hinaus, ob entweder ein Verlust der Vitalität der Transplantate durch Erschöpfung der Konservierungsseren, oder eine Veränderung der Individualität der Transplantate durch das homologe Serum im Vordergrund steht, kann nicht eindeutig entschieden werden. Die genannten Versuche von Kubanyi und die Tatsache, daß alle Transplantate einschließlich der 120 und 144 Stunden konservierten, zunächst anheilten und dann offenbar durch eine in Gang gekommene immunologische Reaktion abgestoßen wurden, spricht für eine Veränderung der Individualität der Autotransplantate durch homologes Serum. Um bei Autotransplantaten, die in homologem Serum bei $+ 4^{\circ} \text{C}$ unterkühlt wurden, eine möglichst reizlose Dauerheilung zu erreichen, ist es auf Grund der Ergebnisse der durchgeführten Versuche erforderlich, erstens das Transplantat vor der Reimplantation möglichst vollständig vom Fremdserum zu befreien, und zweitens die Konservierung höchstens auf 96 Stunden auszudehnen. Wird diese Konservierungsdauer überschritten, ist mit einer Veränderung der Individualität der Autotransplantate zu rechnen, aus der eine Abstoßung resultiert.

Homoiotransplantationen

Bei allen Homoiotransplantationsversuchen war zu beobachten, daß bei zunehmenden Konservierungszeiten über 24 Stunden hinaus die Transplantate früher abgestoßen wurden. So konnten alle 25 Transplantate, die 24 Stunden in Empfänger serum unterkühlt worden waren, bis zum 14. Tag nach der Transplantation erhalten werden. Die Ergebnisse

nach Konservierungszeiten von 48 und 72 Stunden entsprachen sich etwa, waren gegenüber den 24 Stunden konservierten Transplantaten aber deutlich früher abgestoßen. Nach 48 Stunden waren von 16 Transplantaten am 12.Tag eines abgestoßen und 15 erhalten. Nach 72 Stunden Konservierung waren alle Transplantate nach dem 12.Tag abgestoßen, nur zwei konnten bis zum 14.Tag erhalten werden, während nach 96 stündiger Konservierung alle Transplantate nur bis zum 10.Tag erhalten waren.

Knickenberg hat Homoiotransplantationsversuche in gleicher Weise mit Konservierung der Thierschläppen in Empfängerserum, allerdings ohne Kortisonapplikationen, durchgeführt. Knickenberg konnte bei 24 Stunden Konservierung von 16 Transplantaten 15 bis zum 12.Tag nach der Transplantation erhalten. Es zeigte sich, daß bei 16 Transplantaten, die 72 Stunden in Empfängerserum lagen, einen deutlich schlechteren Zustand boten und 2 Transplantate schon am 8.Tag abgestoßen wurden. Am 10.Tag war nach 72 stündiger Konservierung kein Transplantat mehr erhalten. Knickenberg setzte die Ergebnisse in Vergleich zu E.M.Sparrow's Homoiotransplantationsversuchen. Sparrow transplantierte im Gegensatz zu Knickenberg unbehandelte nicht konservierte Homoiotransplantate. Ein Vergleich der Ergebnisse am 8.Tag nach der Transplantation zeigte, daß in Empfängerserum vorbehandelte Homoiotransplantate wesentlich besser erhalten waren und im weiteren Verlauf länger überlebten. Sparrow konnte keines seiner Transplantate bis zum 10.Tag erhalten.

Rosenthal unternahm Konservierungsversuche von Meerschweinchen-Autotransplantaten in heterologem Serum. Er stellte fest, daß sämtliche Transplantate schon nach 24 stündiger Konservierung nicht mehr zur dauerhaften Einheilung gebracht werden konnten. Hartmann konnte zeigen, daß nach gleicher Konservierung in heterologem Serum Autotransplantate dauerhaft einheilen, wenn die Tiere vom Tage der Reimplantation ab täglich 25 mg Kortison erhalten. Die Wirkung von Kortison war beachtlich.

Von 45 Transplantationsversuchen konnte Hartmann 37 Transplantate dauerhaft zur Einheilung bringen. Rosenthal und Hartmann nahmen an, daß während der Konservierung in heterologem Serum, ein Austausch von spezifischen Bestandteilen zwischen Serum und Transplantat stattgefunden haben mußte. Knickenberg schloß sich dieser Ansicht an, nachdem sich gezeigt hatte, daß Homoiotransplantate, die in Empfängerserum aufbewahrt waren, länger überlebten als nicht konservierte Transplantate.

Nach diesen interessanten Ergebnissen war zu diskutieren, ob die Überlebenszeit von Homoiotransplantaten, nach Vorbehandlung in Empfängerserum, durch zusätzliche Kortisonapplikationen nach der Implantation weiter gesteigert werden konnte.

Floersheim hatte durch Testung mehrerer Steroide bei Mäusen festgestellt, daß Prednisolon in hoher Dosierung (50mg/kg s.c.pro Tag) als einziges Steroid eine Verlängerung der Überlebenszeit von Homoiotransplantaten bewirkt. Nachdem Hartmann mit noch höheren Prednisolon-Dosen bei seinen Autotransplantationsversuchen gute Ergebnisse erzielen konnte, wurden auch hier Prednisolon-Dosen von 25mg/die appliziert, was bei einem Durchschnittsgewicht der verwendeten Meerschweinchen von 350 g etwa 80 mg/kg und Tag entspricht.

Es ist zunächst bemerkenswert, daß Meerschweinchen die genannten Kortisondosen ohne sichtbares Auftreten von Nebenwirkungen oder typischen Komplikationen einer Steroidtherapie vertragen. Eine Erklärung ist, daß die Gefahr des Auftretens von Steroidkomplikationen weniger dosisabhängig ist, vielmehr mit Komplikationen erst im Laufe von länger dauernder Medikation zu rechnen ist. Bei den Versuchen wurde Prednisolon nur bis zu dem Tage nach der Transplantation gespritzt, an dem eine sichere Beurteilung über eine Abstoßung des Transplantates möglich war d.h. längstens 18 Tage (= 450 mg Gesamtdosis).

Trotz dieser enorm hohen Dosierung (25 mg Prednisolon

entsprechen in der Wirkung etwa 100 mg Cortisol), zeigen die Ergebnisse im Vergleich zu den Kontrolltieren und den Untersuchungen von Knickenberg eine deutliche, die Erwartungen aber nicht erfüllende Verlängerung der Ueberlebenszeit der Homoiotransplantate. Die Verlängerung nach 24 stündiger Konservierung in Empfängerserum betrug bei allen 25 Tieren dieser Versuchsreihe 2 Tage, bei 8 von diesen 4 Tage d.h. eine Ueberlebenszeit bis zu 16 Tagen. Ein Transplantat konnte bis zum 18. Tag erhalten werden. Bei 48 Stunden Konservierung war eine Verlängerung auf 12 Tage, in zwei Fällen auf 14 Tage zu erreichen. Eines dieser Transplantate war erst zwischen dem 17. und 18. Tag als sicher abgefallen zu bezeichnen. Auch bei 72 stündiger Konservierung war eine Verlängerung der Ueberlebenszeit um zwei Tage auf insgesamt 12 Tage zu erzielen. Zwei dieser Transplantate konnten bis zum 14. Tag erhalten werden. Nach 96 stündiger Konservierung blieben die Transplantate bis zum 10. Tag, in zwei Fällen bis zum 14. Tag erhalten.

In den einzelnen Gruppen überlebten einige wenige Transplantate - wie oben aufgeführt - 2 bis 4 Tage länger als die übrigen gleichbehandelten Transplantate. Dies dürfte auf eine zufällige günstige Histokompatibilität von Empfänger und Spender zurückzuführen sein. Trotzdem konnte keines der Transplantate dauerhaft zur Einheilung gebracht werden.

Eine Steigerung der Dosis ist sicherlich noch möglich, zumal auch die Wundheilung nicht merkbar verzögert war. Eine Verbesserung der Ergebnisse durch Dosiserhöhung ist aber sehr zu bezweifeln. Wahrscheinlich hätte sogar eine geringere Dosierung zu gleichen Ergebnissen geführt. Man muß deshalb mit Floersheim vermuten, daß auch beim Meerschweinchen, ähnlich wie bei der Maus, die Haut-homoiotransplantatreaktion ausgesprochen resistent gegenüber pharmakologischer Beeinflussung ist - Steroide eingeschlossen - . Obwohl die Steroide, mit Prednisolon und Dexamethason an der Spitze, große Effekte bei anderen Formen zellulärer Immunität zeigen, scheint die immuno-

suppressive Potenz bei der Homoiotransplantatreaktion vergleichsweise gering zu sein. Dies steht scheinbar im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hartmann. Dabei muß bedacht werden, daß Hartmann große Effekte mit Prednisolon bei Autotransplantaten erzielen konnte, deren Individualität er zuvor durch Konservierung in heterologem Serum verändert hatte.

Bei den durchgeführten Homoiotransplantationsversuchen hatte die Konservierung der Transplantate in Empfänger-serum bei + 4° C mindestens einen gleichgroßen Effekt bei der Verlängerung der Überlebenszeit wie die Prednisoloninjektionen. Im Endergebnis haben sich beide Effekte addiert.

Um in naher Zukunft Homoiotransplantate dauerhaft zur Einheilung zu bringen, vorausgesetzt, daß Spender und Empfänger keine vollkommene Histokompatibilität besitzen, bleibt zurzeit nur eine Kombination der vielfältigen Beeinflussungsmöglichkeiten auf Transplantat und Spender übrig.

Eine Denkmöglichkeit, dauerhafte Homoiotransplantationen in Zukunft durchführen zu können, besteht darin, durch immunologische Tests einen Art " Code " des immunologischen Musters der Individuen eines großen Kollektives zu erarbeiten und die geeigneten Spender und Empfänger herauszusuchen. Damit wäre zwar das immunologische Problem nicht gelöst, aber elegant umgangen.

Zusammenfassung

Autotransplantationsversuche

Homologes Serum eignet sich als Konservierungsmedium für Autotransplantate. Wurden Autotransplantate bis 96 Stunden in homologem Serum bei $+ 4^{\circ} \text{C}$ unterkühlt, konnten alle Transplantate dauerhaft zur Einheilung gebracht werden, wenn sie vor der Implantation weitgehend vom Fremdserum befreit wurden. Eine durchgreifende Veränderung der Individualität der Transplantate durch homologes Serum war in dieser Zeit nicht möglich. Das in die Transplantationswunde eingeschleppte homologe Serum verschlechtert die Einheilungskraft. Unterbleibt die Entfernung des Fremdserums vor der Implantation, ist nach 96 stündiger Konservierung nur in 50% eine Daueranheilung zu erzielen. Überschreitet die Konservierungsdauer 96 Stunden auf 120 und 144 Stunden, kann keines der Transplantate mehr zur dauerhaften Einheilung gebracht werden. Es muß eine Veränderung der Individualität angenommen werden, wobei die Autotransplantate nach der Reimplantation wie Fremdgewebe nicht mehr toleriert werden. Wie weit ein zusätzlicher Vitalitätsverlust der Transplantate durch lange Konservierungszeiten bei der Abstoßung eine Rolle spielt, war nicht mit Sicherheit zu beurteilen.

Homoiotransplantationen

Werden Homoiotransplantate in Empfängerserum bei 4°C für 24, 48 und 72 Stunden konserviert, ist bei einer Konservierungsdauer von 24 und 48 Stunden eine Einheilung der Homoiotransplantate bis zum 12. Tag nach der Implantation möglich. Wird die Unterkühlungsdauer auf 72 Stunden verlängert, verkürzt sich die Einheilungsdauer bis auf 8 Tage. Werden diese Versuche bei zusätzlicher subkutaner Kortisonapplikation durchgeführt, ist in allen Gruppen eine Verlängerung der Einheilungszeit zu beobachten. Bei 24 stündiger Konservierung betrug die Anheilungszeit durchschnittlich 15 Tage, in einem Fall 18 Tage, bei 48 und 72 stündiger Konservierung 12 Tage und bei 96 stündiger Konservierung 10 Tage. Die Transplantate

wurden bei längerer Konservierungsdauer nicht nur früher abgestoßen, ihre Oberfläche zeigte auch zunehmend Degenerationerscheinungen. Trotz höchster Kortison-dosierung (80 mg/kg) konnte kein Homoiotransplantat dauerhaft zur Anheilung gebracht werden.

Schrifttum

- Adams, R.A.: Recent experiments with skin grafting in Syrian hamsters. Transpl. Bull. 5 24 (1958)
- Adina, F.: Autoantikörperbildung gegen Hauttransplantation. Zentralbl. für Chir. II 2102 (1961)
- Adina, F.: Biologie der Transplantation in Forschung und Klinik (mit bes. Berücksichtigung immunologischer Fragen. Zentralbl. f. Chir. I 1041 (1959)
- Bauer, K.H.: Homoiotransplantation von Epidermis bei einseitigen Zwillingen. Bruns Beitr. Klin. Chir. 141, 442 (1927)
- Billingham, R.E., Krohn, P.L., Medawar, P.B.: Effekt of locally applied cortisone acetate on survival of skin homografts in rabbits. Brit. med. J. 1951 II, 4739, 1049-1053
- Billingham, R.E.: Homografts. Brit. J. plast. Surg. 5 (1952)
- Blocker, T.G. and Dukes, C.B.: Studies on the survival of skin homografts. Plast. reconstr. Surg. 10, 248 (1952)
- Blumenthal, H.T.: Organismal differentials, further investigations of their effects on distribution of leucocytes in circulating blood. Arch. Path. 31, 295 (1941)
- Caca, A.: Nierentransplantationen. Dtsch. med. Wschr. 13 610-615 (1961)
- Carrell, A.: The Preservation of tissues and its application in surgery. J. Amer. med. Ass. 59 (1912)
- Conway, H. and Stark, R.B.: ACTH in Plastic Surgery. Plast. reconstr. Surg. 8, 354 (1951)
- Conway, H.: Effect of Irradiation on homologous skin grafts. Plast. reconstr. Surg. 15, 61 (1955)
- Egdahl, R.H., Varco, R.L.: Heterologous tolerance in mammals. Transplant. Bull. 4 (1957)
- Egdahl, R.H.: Studies in homografts and heterografts. Transplant. Bull. 5 (1958)
- Eisele, R.: Über die Beeinflussung der Toleranz bei Hauttransplantationen durch verschiedene Maßnahmen (Cytostatica, Trasylol, Thymektomie, Splenektomie). aus der Chir. Klinik Berlin-Neukölln (1966)

- Ellison, E.H.: The effect of ACTH and Cortison on the survival of homologous skin grafts.
Ann.Surg. 134,495 (1951)
- Fischer, H.: Auto-und Homoiotransplantation mit vorbehandelten Transplantaten.Zbl.Chir.56.1262(1929)
- Floersheim, G.L.: Pharmakologische Beeinflussung cellulärer Immunität.Z.naturwiss.-med.Grundlagenforschung.2,4,307-360 (1965)
- Gray, J.G.: Heterologous mouse antilymphocytenserum to prolong skin homografts.Surg.Forum 15 (1964)
- Gemöhlich, M., Baenkler, H.W., Elster, K.: Zschr.f.experimentl. Medizin. 141, 257-262 (1966)
- Hardin, C.A., Werder, A.A.: Effect of total body irradiation on survival of homologous skin grafts in mice.Plast.reconstr.Surg. 13 ,40 (1954)
- Hartmann, K.-H.: Versuche zur Reimplantation unterkühlter Haut bei Meerschweinchen.Dissertation Chir. Klinik Marburg (1964)
- Knickenberg, M.: Über den Einfluß von Blutserum des Empfängertieres auf Homoiohauttransplantate bei Meerschweinchen.Dissert.Chir.Klinik Marburg (1965)
- Köhnlein, H.E.: Die Möglichkeiten der Homoio-Hetero-und Allotransplantation bei der Behandlung der Schwerstverbrannten.Hefte zur Unfallheilkunde 80, 108 (1965)
- Krohn, P.: The effect of steroid hormones on the survival of skin homografts in the rabbit.J.Endocr.11 78 (1954)
- Kubanyi, E.: Über provisorische Aufbewahrung der zu transplantierenden Gewebe.Versuche mit Überlebendem Gewebe.Archiv für Kl.Chir. 161, 502 (1930)
- Lapchinsky, A.G.: Experimental Transplantation of skin preserved by freezing to -126 C in liquid Nitrogen.Ann.N.Y.Acad.Sci. 99, 891 (1962)
- Lexer, E.: Die freien Transplantationen.Neue Dt.Chir. Bd.26a (1919)

- Llunggren, C.A.: Von der Fähigkeit des Hautepithels außerhalb des Organismus sein Leben zu behalten, mit Berücksichtigung der Transplantation. Dtsch.Z.Chir. 47 (1898)
- Marragoni, A.G.: An experimental study on refrigerated skin grafts stored at ten percent homologous serum. Plast.reconstr.Surg. 6, 425 (1950)
- Medawar, P.B.: The experimental study of skin grafts. Brit.med.Bull. 3, 79 (1945)
- Medawar, P.B.: Biologische Probleme bei Homoiotransplantationen. Zbl.f.Chir.II 2101 (1961)
- Meier, R., Schuler, W., Desaulles, P.: Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone. Experientia Vol.VI, 12, 469 (1950)
- Miller, J.F.: Role of the thymus in transplantation Immunity. Transplant.Bull. 9, 143 (1962)
- Pichlmayr, R.: Untersuchungen über heterologe Antilymphocytenserum und deren Bedeutung für die Organtransplantation. aus d.Chir.Kl.München, Abtl.f. experimentelle Chirurgie, Vortrag 1966.
- Pichlmayr, R.: Wirkung eines heterologen Antilymphocytenserums auf die Transplantatabstoßung beim Hund. Klin.Wschr. 1966
- Rosenthal, E.: Auto- und Homoiotransplantationen unterkühlter und konservierter Thierschläppen von Meerschweinchen. Dissert. Chir.Klinik Marburg (1965)
- Schoene, G.: Über Transplantationsimmunität. Münch.med. Wschr. 59, 457 (1912)
- Seidel, K.: Therapie mit Nebennierenrindenhormonen. tägl.prax. 3, 199-210 (1962)
- Skoog, T.: An experimental and clinical investigation of the effect of low temperatur. Plast.reconstr. Surg. 14, 403 (1954)
- Sparrow, E.M.: The behaviour of skin autografts and skin homografts in the guinea-pig, with special reference to the effect of cortisone acetate and ascorbic acid on the homograft reaction. J.Endocr. 9, 101-113 (1953)

- Toolan, H.W.: Homotransplantation of embryonic skin and other tissues in conditioned or normal host. Transpl.Bull. 5, (1958)
- Vanni, G.: Auto-and homotransplantation of skin preserved at low temperature. Plast.reconst. Surg. 6, 161 (1950)
- Webster, J.P.: Refrigerated skin grafts. Ann.Surg. 120, 431 (1944)
- Wentscher, J.: Ein weiterer Beitrag zur Überlebensfähigkeit der menschlichen Epidermiszellen. Dtsch.Z.Chir. 70, 21 (1903)
- Wolff, K.: Wien.klin.Wschr. 77, 509 (1965)
- Woodruff, M.F.A.: Cellular and humeral factors in the immunity to skin homografts; experiments with a porous membrane. Transplant.Bull. 3, (1956)

Ich danke Herrn Professor Dr.med.H.-J. Streicher
für die Überlassung des Themas und seine freundliche
Unterstützung.

Lebenslauf:

Am 16. Januar 1942 wurde ich als Sohn des Fabrikdirektors Anton Hosch und dessen Ehefrau Maria Hosch geborene Jenter in Fulda geboren. Im Alter von 7 Jahren besuchte ich die Grundschule in Schlitz bis zum 4. Schuljahr und bestand 1953 die Aufnahmeprüfung für das Realgymnasium in Schlitz. Da diese Schule nur bis zum Einjährigen führte, meine beiden Geschwister aber das Gymnasium in Fulda besuchten, trat ich 1955 in die Winfriedschule Fulda ein und bestand dort 1962 das Abitur.

Zum Sommersemester 1962 wurde ich an der Philipps-Universität in Marburg für das Fach Medizin immatrikuliert. 1963 bestand ich dort das Vorphysikum, im Herbst 1964 das Physikum und am 4. Januar 1968 das Medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten in Marburg:

Amon, Aust, Bechtelsheimer, Beckmann, Behrend, Berendes,
Betz, Bickel, Bommer, Braun-Falco, Brück, Buchholz, Bücher,
Büsing, Cleve, Daume, Dimroth, Dittrich, Dölle, Drawert,
Ehrhardt, Exner, Ganz, Gedigk, Golenhofen, Graul, Hardewig,
Hensel, Herfarth, Herrmann, Hering, Hess, Hettler, Heuser,
Hildebrandt, Hohorst, Ihm, Jacob, Kamke, Karlson, Kessler,
Klingenberg, Knauff, Korb, Kreutz, Kühnel, Kunz, Lang,
Lehmann-Grube, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Marghescu,
Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Neubauer,
Niemeyer, Niessing, Nocke, Oehmig, Petry, Pette, Petzoldt, Pots,
Rassner, Reim, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Rosemann, Salfeld,
Sauer, Schiff, Schimassek, Schleyer, Schlosser, Schmid,
Schneider, Schrappe, Schultze, Schwaiger, Seidel, Siegert,
Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer,
Stutte, Teller, Vogell, Vogt, Voss, Walcher, Wendt, Witzel,
Wolther, Würterle, Zilliken

